Degeneration und Regeneration des Hodens unter besonderer Berücksichtigung der Wirkung gynäkogener und androgener Wirkstoffe auf männliche Gonaden reifer Albino-Ratten

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde

vorgelegt der

Philosophisch–naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel

von

Charles A. Joël

aus Jerusalem (Palästina)

1945

Verlag von S. Karger in Basel

Genehmigt von der Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät auf Antrag der Herren Professoren Dr. A. Portmann und Dr. E. Ludwig.

Basel, den 4. Juli 1944.

Prof. Dr. ED. HANDSCHIN, Dekan

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Separatum aus „Acta Anatomica" Vol. I, 1945/46

INHALT

I. Einleitung 4

II. Literaturübersicht 5

III. Frühere Versuche über Degeneration und Regeneration der männlichen Gonaden 6

IV. Eigene Problemstellung 8

a) Material 8

b) Methodik 8

1. Hormon-Injektionsverteilung 9
2. Histologische Technik 9
3. Elektrischer Ejakulationstest zur Gewinnung flüssigen Spermas 9

c) Spermatogenese bei der Ratte 11

d) Ablauf der hormonalbedingten Degeneration resp. Regeneration des Hodens 11

e) Beurteilung der Degeneration und Regeneration des Samenepithels 12

Spermatest — Histologie

V. Wirkung der weiblichen und männlichen Hormone auf Gesamtgewicht, Hoden und Nebenhoden reifer Albino-Ratten 14

a) Ausführliche histologische Befunde von Hoden und Nebenhoden . 14

b) Tabellarische Darstellung der Gesamtergebnisse 14

1. Kontrolltiere – normale reife männliche Ratten 14
2. Wirkung von 20 mg Ovocyclin P innerhalb von 20 Tagen auf Gesamtgewicht, Hoden und Nebenhoden reifer Ratten . . . 16
3.–5. Wirkung von 20 mg Ovocyclin P verabreicht vom 1.–20. Tag und von 20 mg, resp. 30 und 40 mg Perandren, verabreicht vom 21.–30. Tag auf Gesamtgewicht, Hoden und Nebenhoden reifer Ratten 17
6. Wirkung von 30 mg Perandren vom 1.–10. Tag auf Gesamtgewicht, Hoden und Nebenhoden reifer Ratten. 21
7.–8. Wirkung von 20 mg Ovocyclin P verabreicht vom 1.–20. Tag auf den ersten Hoden und Nebenhoden. Nach Semikastration, Wirkung von 30 mg, resp. 40 mg Perandren vom 22.–31. Tag auf den zweiten Hoden, Nebenhoden und Körpergewicht reifer Ratten 22

VI. Diskussion

1. Verhalten des Körpergewichtes, der Gewichte von Hoden und Nebenhoden der Versuchstiere 25
2. Histologische Veränderungen 26
3. Agonietest 27

VII. Schlußfolgerungen 27

VIII. Literatur 30

Vita 32

I. Einleitung.

Der Hoden war von jeher wegen der in ihm sich abspielenden zahlreichen und mannigfaltigen Zellteilungs- und Reifungsvorgänge ein dankbares Objekt zytologischer Studien. Die allgemeinen Probleme des Zellenlebens, wie Wachstum, Teilung und Untergang, wurden aber nicht nur am unbehandelten Hoden studiert, sondern das Samenephitel wurde auf verschiedenste Weise geschädigt (operativ, thermisch, chemisch) und die dadurch hervorgerufenen Degenerations- und Regenerationsvorgänge verfolgt. Unter den Verfahren zur künstlichen Degeneration des Hodens stellten die Röntgenstrahlen ein sicheres und besonders fein dosierbares Mittel dar.

So wurden auch Röntgenstrahlen benutzt, um bestimmte Anteile des Hodens auszuschalten und auf diese Weise Aufschluß über die Leistungen der einzelnen Zellarten zu erhalten, und zwar wurden neben den generativen und trophischen auch die hormonalen Funktionen untersucht. Die letzteren stehen noch heute im Mittelpunkt des Interesses, und sind Gegenstand zahlreicher Untersuchungen.

In diesem Zusammenhang versuchten wir aus dem umfangreichen Komplex der Beziehungen von Sexualhormonen zu männlichen Gonaden, den Einfluß gynäkogener und androgener Hormone auf das Samenepithel zu prüfen.

Bevor wir jedoch auf unsere Problemstellung eingehen wollen, sei hier noch die mit diesem Thema im Zusammenhang stehende Literatur vorausgeschickt. Auch sollen unsere früheren Arbeiten,

die teils selbständig (10, 11,) teils in Gemeinschaft mit von Wattenwyl (14, 41–44) ausgeführt worden sind, zum bessern Verständnis des Gesamtproblems kurz dargestellt werden.

II. Literaturübersicht.

Die Wirkungen weiblichen Hormons auf männliche Gonaden sind schon öfters eingehend studiert worden (*Korenchevsky* (17), *de Yongh* und *Laqueur* (15), *Lacassagne* (19), *Zondek* (48), *von Wattenwyl* (45) ua.). Dieselben lassen sich heute zusammenfassend folgendermaßen formulieren: Chronische Behandlung mit weiblichem Hormon bedingt bei allen untersuchten Tieren eine Hemmung der gonadotropen Funktion des Hypophysenvorderlappens mit darauffolgender Atrophie der Geschlechtsorgane.

Es handelt sich um eine antimasculine Wirkung des weiblichen Hormons, wobei alle Rückbildungserscheinungen zeitlich begrenzt sind und nach Absetzen der Behandlung eine Restitution eintritt. Während diese Versuche übereinstimmende Befunde ergaben, zeigten die Arbeiten, welche bestrebt waren, die antimasculine Wirkung des weiblichen Hormons zu hemmen, oder nach Aussetzen der Behandlung die Regeneration mit männlichem Hormon zu beschleunigen, oft sehr widersprechende Resultate. Deshalb soll hier auf die diesbezügliche Literatur eingegangen werden.

Nach der erfolgreichen Synthese des männlichen Hormons (*Ruzicka* 1934 (30) wurden die biologischen Wirkungen dieser Verbindung eingehend studiert. Eine Reihe von Forschern befaßte sich besonders mit der Frage, wie weit das männliche Hormon zur Unterhaltung und Stimulierung der Spermatogenese dienen kann. Der erste, welcher dieses Problem experimentell bearbeitete, war *Walsh* (40) mit seinen Mitarbeitern; dieser fand, daß ein fettlöslicher Extrakt des männlichen Hormons, die sonst nach Hypophysektomie auftretende Hodenatrophie verhindern kann. Diese Beobachtung wurde von *Nelson* (23), *Nelson* und *Galagher* (24), bestätigt, die mit einem kristallinischen männlichen Hormon arbeiteten, wobei sie jedoch aufmerksam machten, daß man mit der Hormonverabreichung sofort nach der Hypophysektomie beginnen muß, andernfalls mißlinge der Versuch. Des weitern soll der Eintritt der Spermatogenese von einem intakten Skrotum abhängig sein. Deshalb glaubten *Cutuly* (5) und Mitarbeiter, daß die Wirkung androgener Substanzen keine direkte auf den Hoden ist, sondern via Skrotum, dessen Atrophie verhindert wird. Diese Meinung wurde von *Nelson* und *Merkel* (25) und andern bestritten, mit dem Hinweis, daß die Funktion von Hoden und Skrotum miteinander gar nicht verglichen werden können. Sie glauben vielmehr annehmen zu müssen, daß es sich beim männlichen Hormon um eine direkte Wirkung auf den Hoden handelt. Auch *Wells* und *Moore* (47) vertreten diese Anschauung, nachdem es ihnen gelang, Descensus der Testes und Spermatogenese bei juvenilen und anöstrischen reifen Eichhörnchen mit Androsteron zu erzeugen. Die Befunde von *Goldschmidt* und *Streber* (6), denen es angeblich geglückt war, bei 4 Wochen alten Ratten mit 20 mg Testosteronpropionat, während eines Monats verabreicht, eine vorzeitige Spermiogenese zu erzeugen, stehen dagegen im krassen Widerspruch zu den exakten Beobachtungen von *Korenschevsky* (18) und Mitarbeitern, *Moore* und *Price* (22). Anderseits aber fanden *Itho* und *Kon* (9) nach

Androsterongaben bei jungen Hunden eine Hemmung der Testisentwicklung. Aehnliches fanden *Bottomley* und *Folley* (3) nach Verabreichung kristallinischer androgener Substanzen, während wiederum *Zuckermann* (50) bei seinen Versuchen an infantilen, juvenilen und reifen Ratten nirgends Beobachtungen irgendwelcher Art im Sinne beschleunigter Spermiogenese machen konnte.

Hamilton und *Leonard* (8) kommen auf Grund groß angelegter Versuche an Ratten und Testosteronacetat und -propionat zu folgenden Schlüssen: Die beiden synthetischen Verbindungen unterhalten die Spermatogenese in den im Skrotum befindlichen Hoden hypophysektomierter Ratten, regen aber die Spermatogenese nicht an, bei frisch hypophysektomierten Tieren, oder wenn schon eine Degeneration der Testes eingetreten ist. Die Hormone wirken auf das Gewebe der Tubuli, selbst wenn der Hoden nicht im Skrotum, sondern im Abdomen liegt. Im Vergleich mit Kontrolltieren zeigt sich die Wirkung auf ektopische Testes in einem höheren Gewicht, weiteren Tubuli und rascherer Degeneration des Inhaltes der letzteren. Diese Wirkung auf ektopische Testes zeigt, daß männliches Hormon nicht nur durch Normalisierung des Skrotums und Bewerkstelligung des Descensus, sondern auch direkt auf das Gewebe der Tubuli einen Einfluß hat. Der mögliche Mechanismus dieses Vorganges wird erwogen, ebenso die Nützlichkeit und die Grenzen der hormonalen Behandlung der Sterilität gezeigt. Die Autoren bekennen sich auf Grund ihrer Untersuchungen zur Auffassung, daß die männlichen Sexualhormone einen direkten Einfluß auf das Samenepithel ausüben.

Schon diese kurze Literaturübersicht genügt, um einzusehen, wie verschieden die einzelnen Versuchsergebnisse ausgefallen sind und wie mannigfaltig die Deutungen des Wirkungsmechanismus der androgenen Stoffe sind. Nachdem aber bereits schon heute eine Reihe von Veröffentlichungen über die therapeutische Bedeutung der androgenen Hormone, hauptsächlich bei männlicher Sterilität vorliegt (*Schmitz* (32), *Bauer* und *Koch* (2), *Venzmer* (38), *Hamilton* (7), *Weiß* (46) ua.), war es uns interessant, die regeneratorischen Potenzen dieses Hormons auf das Samenepithel im Experiment zu prüfen.

III. Frühere Versuche über die Degeneration und Regeneration der männlichen Gonaden.

Bevor wir auf unser eigentliches Thema eingehen, sollen hier, wie schon erwähnt, unsere früheren Arbeiten, die im Zusammenhang mit dem Gesamtproblem der Degeneration und Regeneration des Samenepithels stehen, kurz zusammengefaßt dargestellt werden.

Ausgehend von einer allgemeinen Fragestellung über den Einfluß verschiedener Hormone bzw. Vitamine auf die Restitutionsfähigkeit eines geschädigten Hodens versuchten wir gemeinsam mit *von Wattenwyl* (14), 41.–44., im Tierexperiment an insgesamt ca. 700 Ratten aller Altersstufen die degenerative Wirkung der Röntgenstrahlen auf das Samenepithel zu studieren. Nach einer systematischen Untersuchung der Wirkung der Röntgenstrahlen auf den Hoden und Nebenhoden reifer Ratten mit Dosen von 60–2400 r bei einzeitiger Bestrahlung unter Ergänzung histologischer Befunde durch biologische Teste, fanden wir, daß die Bestrahlung einen Rückgang der Hoden- und Nebenhodengewichte zur Folge hat, dessen Ausmaß im Verhältnis zur verabreichten Strahlenmenge steht. Die von

Regaud (26), (27) und später von *Schinz* und *Slotopolsky* (33) beschriebenen Depopulations- und Repopulationsstadien in den Hodenkanälchen wurden neuerdings vorgefunden.

Der zeitliche Ablauf der Depopulations- und Repopulationsvorgänge steht in strenger Abhängigkeit von der Strahlendosis, in dem mit Zunahme derselben die Depopulation beschleunigt und die Repopulation verzögert wird.

So konnten wir bei kleinen Dosen nicht nur Degenerationszustände, sondern auch Regenerationsvorgänge beobachten. Aber nur nach Bestrahlung mit 60 r waren die Bestrahlungsfolgen bis zum 50. Tage vollständig abgeklungen, so daß das histologische Bild des Hodens wieder normal erschien. Bei den nächsthöheren Dosen von 150, 300, 360 und 450 r war nach 50 Tagen erst eine eben beginnende Regeneration zu erkennen, während von 600 r an am Ende der Beobachtungszeit noch keinerlei Anzeichen einer Repopulation nachzuweisen waren.

Im Vergleich mit den Befunden von *Schinz* und *Slotopolsky* (33) am Kaninchenhoden erscheint der Rattenhoden gegen Röntgenstrahlen empfindlicher.

Die Strahlenwirkung erstreckt sich auf alle Zellen der Spermatogenese. Dabei besteht eine Abstufung der Radiosensibilität, welche bei den Spermatogonien am größten, bei den Fußzellen am geringsten ist.

Das Epithel des Nebenhodens zeigt auch nach der stärksten Dosis keine Veränderungen. Dagegen treten an Stelle der Spermatozoen im Lumen der Nebenhodengänge zahlreiche Zellen und Zelltrümmer auf, deren Aussehen auf ihre Herkunft aus dem Hoden weist.

Aus den beiden letzten Folgerungen ergab sich eine neue Deutung der Depopulation, indem nach der Bestrahlung ein Großteil der Samenepithelien nicht, wie bisher angenommen, seine Entwicklung zu Spermatozoen beendet, sondern entweder vorzeitig in den Nebenhoden ausgestossen wird oder an Ort und Stelle zugrunde geht.

Der erstmals zur Prüfung der Strahlenwirkung verwendete Spermatest zeigte entsprechend den Befunden im Nebenhoden das Auftreten zahlreicher Zellen der Spermatogenese an Stelle der Spermatozoen im Ejakulat.

Der bei einer beschränkten Zahl von Bestrahlungen angeführte Fruchtbarkeitstest zeigte die Verminderung oder Aufhebung der Fruchtbarkeit bestrahlter Männchen trotz Vorhandensein von Spermatozoen im Ejakulat und bestätigte somit die Befunde von *Snell* (31) und *Brennecke* (4) ua.

An der verhältnismäßig kleinen Zahl von Tieren aus der ersten, zweiten und dritten Filialgeneration der bestrahlten Rattenmännchen konnten keine Mißbildungen oder Krankheitsanlagen nachgewiesen werden.

Diese Versuche zeigten, daß wir mit bestimmter Dosierung von Röntgenstrahlen innerhalb einer gewissen Zeit, neben Repopulationen auch irreversible Depopulationen beobachten konnten. Diese Tatsache bildete den Ausgangspunkt einer weitern Untersuchung, die sich mit der Fragestellung befaßte, wie weit ein durch Röntgenstrahlen geschädigter Hoden nach Behandlung mit androgenem Hormon regeneriert werden kann. (Vergleiche hierzu: *Joël* (11). Zu diesem Zwecke wurden reife Albino-Ratten mit Dosen von 360 und 450 r bestrahlt, daneben liefen unbehandelte Kontrollen. Eine Reihe von Tieren bekam innerhalb der ersten 4 Wochen nach der Bestrahlung total 30 mg Testosteronpropionat. Die Untersuchung der Hoden 25 Tage nach der Bestrahlung zeigte die gleichen Befunde wie Kontrollpräparate. Nach 50 Tagen aber wiesen die behandelten Hodenprä-

parate Regenerationen bis zu Normalbildern auf, während die entsprechenden Kontrollpräparate neben Endstadien der Degeneration nur vereinzelt beginnende Degenerationsvorgänge zeigten.

So bewiesen uns diese Versuche, daß das androgene Hormon imstande war die Regeneration eines mit mittleren Röntgendosen (360 und 450 r) geschädigten Hodens zu bewirken. Auf Grund dieser Versuche wurde die Auffassung vertreten (ähnlich der von *Hamilton* und *Leonard*, *Nelson* ua.), daß das männliche Hormon eine direkte Wirkung auf das Samenepithel entfalte.

Fassen wir unsere bis jetzt veröffentlichten Befunde kurz zusammen, so ergibt es sich, daß mit einer bestimmten Röntgenstrahlendosierung verschiedene Grade der Hodendegeneration erzeugt werden, daneben aber werden auch nach bestimmten Zeitintervallen Spontanregenerationen beobachtet. Weiters zeigt es sich, daß nach Bestrahlung der Hoden mit mittleren Dosen, diese durch männliches Hormon regeneriert werden können.

IV. Eigene Problemstellung.

Im Anschluß an diese Versuchsergebnisse war es für uns von besonderem Interesse, auch im Hinblick auf Erreichung gewisser Anhaltspunkte für das Studium der menschlichen Fertilitätsstörungen, die Wirkungen gynäkogener und androgener Wirkstoffe auf das Samenepithel im Tierexperiment zu studieren.

a) Material.

Als Versuchstiere wurden reife Albinoratten des Stammes Glaxo-Roche (zum Großteil eigener Weiterzucht) gewählt. Das Tiermaterial wurde dann in Versuchsreihen à 5, 8, 9 bezw. 10 Ratten für jede angewendete Injektionsdosis eingeteilt.

Insgesamt verwendeten wir ca. 250 Ratten. Die Tiere der einzelnen Versuchsserien stammten größtenteils aus dem gleichen Wurf und wurden unter gleichen Licht- und Temperaturbedingungen in Einzelkäfigen gehalten. In den Wintermonaten wurde der Aufrechterhaltung einer Minimaltemperatur von 20° C besondere Beachtung geschenkt. Die Nahrung bestand abwechslungsweise aus Frischgemüse, Fleisch, Brot und Milch (Küchenabfälle) oder aus einem besonderen Mehl- und Salzgemisch, dessen Zusammensetzung eine Gewähr für ausreichende Zufuhr von Vitaminen bot.

Unter den geschilderten Versuchsbedingungen hatten wir fast keine Mortalität an interkurrenten Erkrankungen und glauben daraus schließen zu dürfen, daß die Tiere unter optimalen Lebensbedingungen gehalten wurden. Dieser Umstand erscheint aber für die Ausschaltung schädigender exogener Einflüsse auf den Hoden von Bedeutung, weshalb auf die Tierwartung etwas näher eingegangen worden ist.

b) *Methodik.*

Als Kontrollen dienten unbehandelte Tiere aus den gleichen Würfen und es wurden zum Teil Semikastrationen vor und zum Teil während der Behandlung ausgeführt.

1. Hormoninjektionsverteilung. Wir arbeiteten mit dem weiblichen Hormon Oestradioldipropionat – Ovocyclin P., ferner mit dem männlichen Hormon Testosteronpropionat – Perandren der Firma „Ciba".

In der I. Versuchsreihe bekamen die Tiere 20 mg Ovocyclin innerhalb von 20 Tagen.
In der II. Versuchsreihe 20 mg Ovocyclin + 20 mg Perandren.
In der III. Versuchsreihe 20 mg Ovocyclin + 30 mg Perandren.
In der IV. Versuchsreihe 20 mg Ovocyclin + 40 mg Perandren.
In der V. Versuchsreihe 30 mg Perandren.

Sämtliche Dosen der Versuchsreihen II.—IV. wurden innerhalb von 30 Tagen verabreicht. In der V. Versuchsreihe dauerte die Behandlung 10 Tage. Daneben wurde in 2 Versuchsserien nach der Behandlung mit je 20 mg Ovocyclin innerhalb von 20 Tagen der erste Hoden entfernt, darauf 10 Tage lang 30, resp. 40 mg Perandren verabreicht und der zweite Hoden entfernt.

2. Histologische Verarbeitung von Hoden und Nebenhoden. Fixation in der auf 37 ^{0} vorgewärmten Stieve'schen Lösung (gesättigte, wäßrige Sublimatlösung 76 ccm mit konzentriertem Formol 20 ccm und Eisessig 4 ccm) je nach Größe der Organe auf 3—5 Stunden. Darauf kommen die Organe in 70 % Alkohol mit Jodzusatz auf 4—5 Stunden, dann in eine jeweils um 5 % steigende Alkoholreihe auf je 12 Stunden, bis zu 95 %-igem Alkohol. Direkte Ueberführung in Methylbenzoat I und II für 5 Stunden und III für 15 Stunden, dann 15 Minuten lang in Benzol I und II und 30 Minuten in Benzol-Paraffin. Zuletzt auf 2—3 Stunden in weiches, darauf hartes Paraffin. Einbetten in ein Paraffin-Wachsgemisch von 5 : 100. Schnittdicke 4—5 μ. Nach der Entparaffinierung Einlegen der Schnitte auf 30—60 Minuten in Jodalkohol, dann auf 15 Minuten in 5 % Natrium-Thiosulfat.
Färbung: Hämatoxylin-Eosin, Eisenhämatoxylin, Azan.

3. Elektrischer Ejakulationstest zur Gewinnung flüssigen Spermas. Zum Nachweis flüssigen Spermas bedienten wir uns des elektrischen Ejakulationstestes.

Der elektrische Ejakulationstest fußt auf der Beobachtung von *Batelli* und *Martin* (1), daß eine elektrische Reizung des Gehirns eines normalen erwachsenen Meerschweinchens zu einer Ejakulation führt, wobei es zur Ausstossung eines Sekretes der Samenblase und Prostata kommt, welches rasch erstarrt, während bei Kastraten die Sekretmenge erheblich vermindert und nicht koagulierbar ist. *Moore* und *Gallagher* (20) bauten dann diesen Test zur Prüfung des Kastrationseffektes am Meerschweinchen aus, wobei sie als Elektroden gewöhnliche Nadeln benutzten. Die eine Elektrode wurde durch die Nackenhaut gestochen, sod aß ihr Ende an die Schädelbasis zu liegen kam; die zweite Elektrode wurde in das Maul des Tieres eingeführt. Bei Schließung des Stromes (35 Volt) zeigte sich eine starke Kontraktion des Körpers und nach 2—3 maliger Reizung zu 10 Sekunden in Abständen von 1 Minute wurde die Hauptmenge des Ejakulates ausgestoßen. *Kabak* (16) benutzte beim Ejakulationstest eine Nadel, die unter die Haut des Nackens eingestochen wurde und als zweite Elektrode eine Dieffenbachklemme, die an der Unterlippe des Tieres befestigt wurde. Bei einer Spannung von 30—31 Volt und 2maliger Reizung von je 10 Sekunden im Abstand von 2—3 Minuten trat eine starke Ejakulation auf.

Steinach, Kuhn und *Peczenik* (37) übertrugen den Ejakulationstest auf die Ratte; auch sie modifizierten wiederum die Technik in folgender Weise: Dem mit

Aether narkotisierten Tier wurden als Elektroden 2 Stahlnadeln (6 cm lang, 1 mm Durchmesser) bis zur Hälfte unter die Rückenhaut eingestochen: die kraniale Nadel in der Höhe des unteren Rippenbogens, die kaudale über dem Sakrum, wobei die Spitzen der beiden Elektroden der Wirbelsäule direkt aufzuliegen hatten. Zur Kontrolle der Ejakulation war die hintere Körperhälfte des auf dem Bauch liegenden Tieres so gewendet worden, daß der Penis sichtbar wurde. Die Reizung erfolgte durch einphasischen Wechselstrom, Stärke 6 Ampère, Spannung 110 Volt durch Einschaltung eines Widerstandes von 4½ Ohm auf 30 Volt reduziert. Die Reizung dauerte 1—2 Sekunden und wurde in Intervallen von wenigen Minuten 2 mal wiederholt.

Zur Prüfung der Röntgenstrahlenwirkung wie auch sonstiger Degenerations- resp. Regenerationszustände auf den Rattenhoden, resp. Nebenhoden, wird flüssiges Sperma (um dasselbe auf das Vorhandensein von Spermatozoen zu prüfen) benötigt, weshalb der elektrische Ejakulationstest folgendermaßen modifiziert wurde:

Es gelangten zur Verwendung zwei Elektroden; die eine war eine Blei-Plattenelektrode 4×6 cm, die andere eine Stiftelektrode, ca. 30 cm lang und 3 mm Durchmesser. Des weitern bediente ich mich eines Einphasentransformators zum Anschluß an Wechselstrom 220 Volt, 50 Perioden, Leistung des Apparates 22,5—45 Volt in Anzapfungen von 2,5 zu 2,5 Volt. Leistung bis 10 MA. Transformator mit eingebautem 8-stufigem Drehschalter mit Skala versehen, sowie mit eingebautem Milliampèremeter (Skala von 0—20 MA).

Die Sakralgegend des mit Aether narkotisierten Tieres wurde glatt rasiert und befeuchtet, darauf die Ratte in Rückenlage auf einer Tischplatte ausgespannt, so daß der Lumbo-Sakralteil der Wirbelsäule auf der Blei-Plattenelektrode zu liegen kam, während die Stiftelektrode ins Rectum eingeführt wurde (Abb. 1).

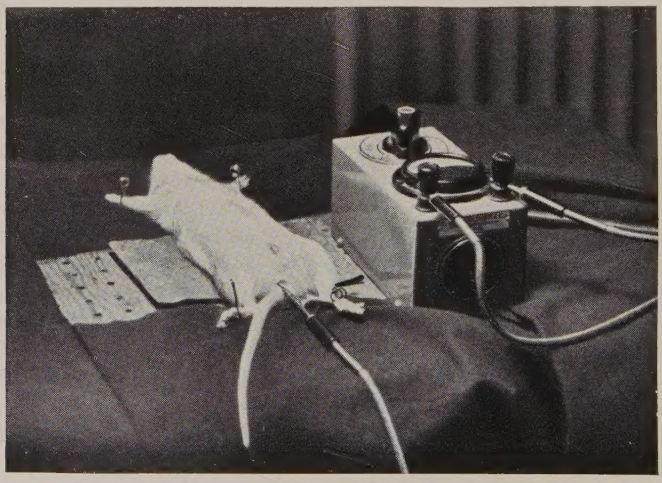

Abb. 1. Versuchs-Anordnung beim elektrischen Ejakulationstest.

Ein einphasischer Wechselstrom von 25—40 Volt und 1—10 MA wurde benutzt. Nach 2—3 Reizungen von 1—2 Sekunden Dauer in Abständen von 2—3 Minuten kam es zur Ejakulation. Das Ejakulat war bei diesen Versuchsbedingungen nie erstarrt, so daß man vom flüssigen Sperma Ausstriche herstellen konnte, in welchem das Vorhandensein oder Fehlen der Spermatozoen mikroskopisch nachgewiesen werden konnte. In manchen Fällen ist lebhafte Bewegung der Spermatozoen beobachtet worden.

Vor jeder Behandlung wurden die Versuchstiere einem solchen Spermatest unterworfen. Besondere diesbezügliche Kontrollversuche zeigten, daß unser elektrischer Ejakulationstest allein auch bei vielwöchiger Anwendung keine Veränderungen im Hoden auslöst. Der Test erlaubt einen Rückschluß auf den Füllungszustand des Nebenhodens, bzw. des Hodens und damit indirekt auf die samenbildende Funktion des letzteren; er ist aber nur bei positivem Ausfall sicher zu verwerten.

Die oben beschriebene Modifikation des elektrischen Ejakulationstestes bietet verschiedene Vorteile:

1. Durch Vermeidung der Nadelstiche gehen kaum Tiere verloren.
2. Der Gewinn flüssigen Spermas ermöglicht den Nachweis von Spermatozoen.
3. Gestattet die Fixation und Färbung der Ausstriche die Anfertigung von Dauerpräparaten, welche für unsere Versuche von Bedeutung sind.
4. Gestattet der so ausgeübte Ejakulationstest Einblicke über den jeweiligen Füllungszustand des Nebenhodens zu gewinnen.

Bevor wir auf die eigentlichen Versuche eingehen, soll noch kurz der Ablauf der hormonal bedingten Degeneration und ihrer spontanen oder hormonal beschleunigten Regeneration am Hoden besprochen werden.

c) Die Spermatogenese der Ratte.

Zum bessern Verständnis derselben sei hier kurz die Spermatogenese bei unserem Versuchstier, der Ratte, angeführt. Wir können dabei 4 Phasen unterscheiden:

1. Vermehrungszeit: Indirekte Teilung der Spermatogonien.
2. Wachstumszeit: Entwicklung der Spermatozyten aus Spermatogonien und Größenzunahme der ersteren bis zur Teilung.
3. Reifungszeit: Ablauf zweier Reifeteilungen.
4. Umwandlungszeit: Umwandlung der Spermatiden in Spermatozoen in drei Stadien.

d) Ablauf der hormonal bedingten Degeneration resp. Regeneration des Hodens.

Bei der histologischen Beurteilung der Degenerationsgrade lehnten wir uns an die Einteilung der Hodenatrophie nach *Schinz* und *Slotopolsky* (34). Sie erreichten die Hodenatrophie durch gewollte (künstlicher Kryptorchismus) und ungewollte (postoperative) Adhäsionen, durch Zirkulationsstörungen (Narbengewebe

um die Vasa spermatica interna) und nach Bestreichung eines Hodens mit Jodtinktur. Bei all diesen Hodenschädigungen beginnt die Atrophie mit dem Aufhören der Umwandlung von Spermatiden in Spermatozoen und dieses Stadium wird als Atrophie I. Grades bezeichnet. Im Gegensatz dazu weist die Röntgenatrophie den entgegengesetzten Verlauf.

Bei den von uns hormonal beeinflußten Hoden übernehmen wir zum größten Teil die Einteilung von *Schinz* und *Slotopolsky* (34.), die sich auf postoperative Adhäsionen, Zirkulationsstörungen usw. bezieht.

Wir unterscheiden 3 Grade von Atrophien, die aber nur den Zustand der Kanälchen berücksichtigen.

Atrophie I:

In keinem Kanälchen sind Spermatozoen zu sehen. Das Fehlen der Spermatozoen ist verursacht durch ein Aufhören der Entwicklungsfähigkeit der Spermatiden. Die Spermatiden gehen unter Bildung von Riesenzellen zugrunde. Die übrigen Entwicklungsstadien der Spermiogenese sind vorhanden.

Atrophie II:

In keinem Kanälchen sind Spermatozoen, Spermatiden oder Präspermatiden zu sehen. Es sind nur Spermiozyten vorhanden, die ihre Teilungsfähigkeit (I. und II. Reifeteilung) verloren haben.

Atrophie III:

Wir unterscheiden einen Früh- und einen Spätzustand. Beiden gemeinsam ist, daß durch Verdickung und hyaline Quellung der Membrana propria gleichzeitig mit starker Schrumpfung der Samenkanälchen Verengerungen der Lumina entstehen.

Frühzustand:

Hier finden wir neben Spermatogonien in Ruhe auch solche in Teilung, aber ihre Umwandlung bleibt aus.

Spätzustand:

Hier fehlen die in Teilung begriffenen Spermatogonien, nur sieht man hie und da vereinzelte Spermatogonien, die der Nekrobiose verfallen sind.

Bei allen drei Graden der Atrophie, außer beim Spätzustand der Atrophie III. sind Fußzellen vorhanden.

e) Beurteilung der Degeneration und Regeneration des Samenepithels.

Die von *Schinz* und *Slotopolsky* (34) noch beobachteten Atrophien 4. und 5. Grades, welche zur völligen Zerstörung des Hoden-

gewebes nach jahrelanger Behandlung führen, kommen bei unseren Versuchen nicht vor. Wir können nicht entscheiden, ob es an der nicht lange genug durchgeführten Behandlung liegt, oder ob wir durch hormonale Schädigung diesen Grad der Atrophie nie erreichen werden.

Die Regeneration beginnt mit dem Wiedererscheinen der Spermatozyten aus Spermatogonien, ferner der Präspermatiden, Spermatiden und schließlich der Spermatozoen.

Spermatest.

Bis in die heutige Zeit ist der Ausgangspunkt der Regeneration des Samenepithels strittig. Mit *Regaud* (26, 27) glaubten manche Forscher, das Ueberleben von Spermatogonien als Voraussetzung für die Möglichkeit späterer Regeneration ansehen zu müssen, da sie eine Umwandlung von Fußzellen in Spermatozonien ablehnten. *Stieve* (35), *Romeis* (29), *Schinz* und *Slotopolsky* (33), halten aber eine solche Umwandlung für möglich und sehen deshalb in den Fußzellen den Ausgangspunkt der Regeneration. In einer gemeinsam mit *von Wattenwyl* (14) verfaßten Arbeit „Zur Frage der Regeneration des Samenepithels nach Röntgenbestrahlung des Hodens" glauben wir, den Beweis für die Richtigkeit der letzten Ansicht erbracht zu haben, indem wir nach einem Stadium mit nur Fußzellen nach einem bestimmten Zeitpunkt zunächst unentwickelte Hodenzellen und später wieder Spermatogonien beobachten konnten. Auf dem Umwege der regressiven Metamorphose waren somit aus Fußzellen Spermatogonien hervorgegangen.

Im weiteren werden wir unter Hinweis auf die hier gegebenen Schilderungen der hormonal bedingten Degenerations- resp. Regenerationsstadien jeweils unter Verzicht auf eine Wiedergabe aller Protokolle (die übereinstimmende Resultate zeigen), nur von je einem Tier die ausführliche histologische Beschreibung von Hoden und Nebenhoden wiedergeben. Sämtliche Ergebnisse unserer Versuche werden tabellarisch veranschaulicht. In den Tabellen sind Anfangs- und Endgewichte der Ratten, Hoden- und Nebenhodengewichte, ferner die histologischen Befunde der Gonaden und der Ausfall des noch weiter unten zu beschreibenden Agonietestes vermerkt.

Trotzdem die Anwesenheit oder das Fehlen von Spermatozoen nur indirekt und unvollkommen über die samenbildende Funktion des Hodens Aufschluß gibt, dafür aber das Studium des Ejakulats ermöglicht, wurde die Hormonwirkung mit Hilfe des vorhin beschriebenen elektrischen Ejakulationstestes geprüft.

Bei der Tötung der Tiere durch Leuchtgas tritt eine Spontanejakulation auf, die als Agonietest bezeichnet wird. Auch dieses Ejakulat wurde auf das Vorhandensein von Spermatozoen geprüft.

Auch wurden die mikroskopischen Schnitte sämtlicher Hoden und Nebenhoden der Versuchstiere einer genauen histologischen Beurteilung unterzogen.

Zur Differenzierung der Spermastrukturen eignen sich am besten gefärbte Ausstriche, die auf Art der Blutausstriche angefertigt werden. Die Präparate müssen möglichst dünn sein. Sie werden durch Fächeln an der Luft getrocknet, danach fixiert und gefärbt. Die Präparate werden mit Hämalaun-Eosin, oder Eisenhämatoxylin gefärbt.

Hämalaun-Eosin-Färbung: Das Präparat wird 2 ' mit Methylalkohol fixiert, dann je 5 ' mit 95 % und 70 % Aethylalkohol nachfixiert, mit Wasser kurz ab-

gespült. Nun wird es 20 ' in Hämalaun gefärbt, 30 ', oder wenn möglich bis zu zwölf Stunden in fließendem Wasser gewässert, 5 ' mit frischem Hämalaun nachgefärbt, 10 ' mit Wasser nachgespült, 3 ' in 3 % alkoholischer Eosinlösung kontrastgefärbt, durch die 70—90—100 % – Alkoholreihe geschickt, in Karbolxylol aufgehellt und in Kanadabalsam unter Deckglas gebettet. Auf diese Weise werden Dauerpräparate erzielt. (Abb. 2).

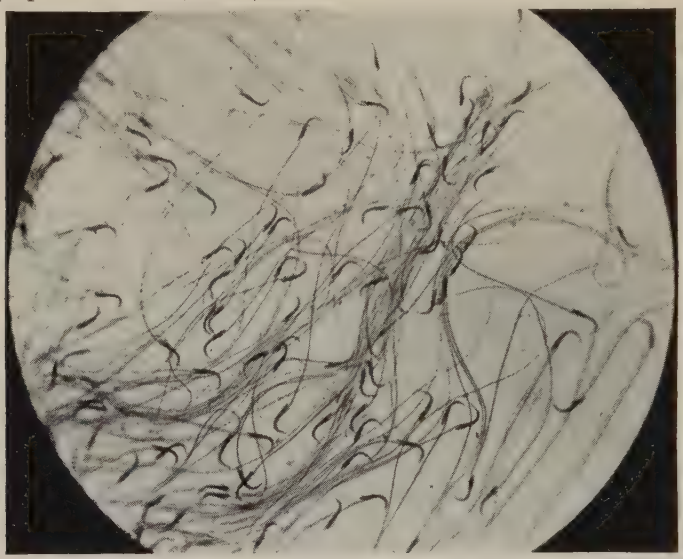

Abb. 2 Mikrophoto. Rattenspermienausstrichpräparat.
Färbung: Eisenhämatoxylin nach Heidenhain.

V. Die Experimente.

1. Normale Kontrollserie.

Als Ausgangspunkt für die im Folgenden zu besprechenden Versuche folgt hier noch eine Darstellung der normalen Befunde.

Tabelle I

Anfangs-Gewicht	End-Gewicht	Hoden-Gewichte in mg		Nebenhoden-Gewichte in mg		Histologie			Agonie-test
						Hoden	Nebenhoden		
		H_1	H_2	NH_1	NH_2				
176 g	222 g	1450	1500	500	500	Normal	Voll	Sptz.	positiv
187 g	200 g	1130	1350	560	530	„	„	„	„
162 g	180 g	1350	1350	450	450	„	„	„	„
204 g	254 g	1560	1650	530	500	„	„	„	„
190 g	235 g	1490	1470	570	540	„	„	„	„
187 g	240 g	1495	1480	505	520	„	„	„	„
180 g	210 g	1300	1320	430	450	„	„	„	„
160 g	192 g	1250	1230	410	420	„	„	„	„
175 g	208 g	1200	1280	310	350	„	„	„	„
185 g	215 g	1270	1120	380	350	„	„	„	„

Sämtliche Tiere haben innerhalb der Versuchszeit von 30 Tagen an Gewicht zugenommen. Die Gewichte der Hoden weisen Werte von 1130–1560 mg, die der Nebenhoden solche von 310–570 mg auf. Histologisch zeigten die Samenkanälchen alle Anteile der Spermatogenese, die Nebenhoden einen wechselnd reichen Spermatozoenfüllungszustand. Der Agonietest ist bei allen Tieren positiv.

Histologische Befunde (Ratte No. 57).

Betrachten wir das samenbildende Epithel, so finden wir dicht an der Tunica propria eine Reihe von Zellen mit rundem Kern und klumpiger Chromatinanordnung, umgeben von einem schmalen Protoplasmasaum – *die Spermatogonien*. Zwischen den Spermatogonien in der gleichen Zellreihe sieht man Zellen mit einem großen, meist ovoiden mittelständigen Kern und deutlichen Kernkörperchen, teils geradem und teils gewunden verlaufendem Protoplasmaleib, dessen Grenzen schwer erkennbar sind – die *Fußzellen*. Darauf folgt eine Reihe von Zellen in wechselnder Größe (jüngere und ältere Stadien) mit Kernen von verschiedener Chromatinanordnung, umgeben von einem breiteren, die Farbe schwach annehmbaren Zytoplasma – *die Spermatozyten*. Nur in wenigen Kanälchen finden wir, meistens dort wo Mitosen der Reifeteilung zu sehen sind, in der dritten und vierten Zellreihe verstreut liegende Zellen mit einem zentralgelegenen Kern und wabigem Protoplasma – *die Präspermatiden*. In den meisten Kanälchen sieht man in mehreren Reihen angeordnet Zellen, teils kantig, teils ovoid, mit schwach färbbaren Protoplasma – *die Spermatiden*. Dann kommen in wechselnder Menge und verschiedener Anordnung *die Spermien*. Entweder liegen die Spermienköpfe mehr zentral auf die Reihe der Spermatiden folgend, oder sie sind in Häufchen angeordnet zwischen den Spermatozyten, nicht selten aber auch bis zu den Fußzellen reichend. An besonders dünnen Schnitten sieht man die Spermienköpfe im Zytoplasma der Fußzellen liegen.

Nicht in allen Kanälchen des normalen Hodens finden wir in regelmäßiger Aufeinanderfolge die oben beschriebenen Zellelemente der Spermatogenese, da die Reifung der Samenepithelien in Schüben erfolgt. Es können z. B. in einem Kanälchen Spermatiden fehlen, indem sich zwischen ihrer Umwandlung zu Spermien und Neubildung aus Präspermatiden eine Pause einschaltet. Des öftern fehlen Präspermatiden in Folge rascher Aufeinanderfolge der beiden Reifeteilungen. Unbedingte Voraussetzung für einen normalen

Hoden ist jedoch das Vorhandensein von Spermatogonien, die wir in allen Kanälchen antreffen.

Nebenhoden:

Es handelt sich meistens um Schnitte des Nebenhodens aus dem Gebiete des Kopfes, seltener des Schwanzes. Der Kopfteil besteht aus einem ein- bis zweischichtigen Zylinderepithel mit einem basal gelegenen Zellkern, umgeben von einem Membrana proparia und spärlichen Muskelzellen. Im Schwanzteil ist der Nebenhoden von einem niedrigen – kubischen Epithel ausgekleidet, umgeben von einer Bindegewebe- und Muskelschicht. Die Nebenhodengänge sind ausgefüllt mit einer Masse von Spermien, worunter selten vereinzelte Samenepithelien neben solchen des Nebenhodens zu sehen sind. Der Füllungszustand in den verschiedenen normalen Nebenhoden unterliegt Schwankungen, bedingt durch einen wechselnd raschen Nachschub von Spermien.

2. Serie.

Wirkung von 20 mg Ovocyclin P. innerhalb von 20 Tagen auf Gesamtgewicht von Hoden und Nebenhoden reifer Ratten.

Tabelle II

Anfangs-Gewicht	End-Gewicht	Hoden-Gewichte in mg		Nebenhoden-Gewichte in mg		Histologie Hoden	Nebenhoden	Agonietest
		H_1	H_2	NH_1	NH_2			
173 g	140 g	250	300	81	100	Atr. 2.–3. Grades	leer	negativ
182 g	154 g	260	290	90	90	„	„	„
158 g	126 g	250	280	100	100	„	„	„
175 g	132 g	220	230	100	100	„	„	„
157 g	120 g	200	210	100	100	„	„	„
154 g	144 g	220	230	80	80	„	„	„
186 g	162 g	280	270	120	120	„	„	„
156 g	124 g	250	240	100	95	„	„	„
176 g	160 g	270	270	100	90	„	„	„
164 g	110 g	90	70	80	80	„	„	„

Sämtliche Versuchstiere zeigen nach Behandlung mit 20 mg Ovocyclin P. eine Gewichtsabnahme. Die Hodengewichte haben eine wesentliche Gewichtsverminderung, die ca. $^1/_6$ bis $^1/_7$ des normalen Gewichtes beträgt. Die Nebenhoden betragen ca. $^1/_4$ bis $^1/_5$ ihres Anfangsgewichtes. Histologisch finden sich in den Samenepithelien Atrophien II.–III. Grades, die Nebenhoden sind leer. Agonieteste durchwegs negativ.

Histologische Befunde (Ratte Nr. 49). *Hoden:*

In sämtlichen Kanälchen fehlen die Spermien, Spermatiden und Präspermatiden zeigen, wo sie vorhanden sind, Veränderungen; am Kern beobachten wir Kernwandhyperchromatose, Chromatolyse und Kernpyknose – am Plasma nekrotische Vorgänge verschieden starken Grades. Weiters treten vereinzelt Riesenzellen auf. Dieselben sind vorwiegend durch Verschmelzung geschädigter Zellen entstanden. Aber auch an vereinzelten Spermatozyten finden sich Abweichungen von der Norm in Form von pathologischen Mitosen, teilweisen Nekrosen, die wir übrigens auch in ganz wenigen Kanälchen an vereinzelten Spermatogonien beobachten können. Intakt erscheinen in sämtlichen Tubuli die Fußzellen. Die beschriebenen Veränderungen sind in den einzelnen Kanälchen verschieden stark vertreten.

Nebenhoden:

Die Nebenhodengänge sind großteils leer, nirgends Spermien vorhanden, hie und da vereinzelte Zellen zu sehen.

Epikrise:

Die Durchsicht der Hodenpräparate von Ratten, die innerhalb von 20 Tagen mit 20 mg Ovocyclin P. behandelt wurden, ergibt im allgemeinen übereinstimmende Befunde. Es handelt sich hierbei 1. um eine Hemmung der Hodenreifung – Fehlen der Spermien, 2. um eine direkte Schädigung des samenbildenden Epithels, aus welchem die obenbeschriebenen pathologischen Zustandsbilder resutieren.l

3. Serie.

Wirkung von 20 mg Ovocyclin P. verabreicht vom 1.–20. Tag und von 20 mg Perandren vom 21.–30. Tag auf Gesamtgewicht, Hoden und Nebenhoden reifer Ratten.

Tabelle III.

Anfangs-Gewicht	End-Gewicht	Hoden-Gewichte in mg		Nebenhoden-Gewichte in mg		Histologie		Agonietest
		H_1	H_2	NH_1	NH_2	Hoden	Nebenhoden	
160 g	115 g	415	420	190	195	Atr. 1 bis normal	fast leer	neg. + Zellen
180 g	178 g	550	550	210	205	„	„	„
170 g	143 g	460	450	180	180	„	„	„
158 g	155 g	530	520	220	200	„	„	negativ
165 g	147 g	450	450	160	150	„	„	„
158 g	190 g	280	300	100	100	„	„	„
167 g	155 g	430	420	160	155	„	spärl. Zellen	„
152 g	134 g	420	430	190	180	„	„	„

Das Körpergewicht der Ratten hat auch bei diesem Injektionsmodus abgenommen. Die Hodengewichte jedoch zeigen im Vergleich zur reinen Ovocyclinwirkung eine geringere Gewichtsabnahme, ca. $^1/_3$ bis $^1/_4$ der Kontrollwerte; der Nebenhoden ca. $^1/_2$ bis $^1/_3$.

Histologisch finden sich nach 30 Tagen in den Hoden nur Atrophien I. Grades. In den Nebenhoden spärlich zellige Bestandteile. Agonieteste negativ.

Histologische Befunde (Ratte Nr. 90).

Hoden:

In vereinzelten Kanälchen sieht man eher spärlich teils normale teils veränderte Spermien. Die letzteren zeigen kolbige Verdickungen der Köpfe und sonstige Deformationen. Die übrigen Anteile der Spermatogonese erscheinen im allgemeinen intakt. So finden wir keine pathologischen Veränderungen weder an Spermatiden, Präspermatiden noch an Spermatozyten und Spermatogonien. Die Verteilung der einzelnen Zellarten in den Kanälchen ist auch hier, wie in normalen Hoden, eine wechselnde.

Nebenhoden:

Nebenhoden meistens leer, hie und da vereinzelte Detritushaufen und pathologische Zellgebilde zu sehen.

Epikrise:

Die Hodenpräparate der Ratten, die innerhalb von 20 Tagen 20 mg Ovocyclin und darauf innerhalb von 10 Tagen 20 mg Perandren erhielten, zeigen annährend übereinstimmende histologische Befunde. Die sonst bei den nur mit 20 mg Ovocyclin behandelten Tieren fehlenden Spermien sind hier vereinzelt wieder zu sehen, wobei allerdings ein Teil derselben Veränderungen aufweist. Die andern Anteile der Spermatogenese scheinen normal zu sein, im Gegensatz zu den nur mit Ovocyclin behandelten Tieren. Demnach handelt es sich bei diesen Präparaten um eine Art Restitution, wobei nur erst ein geringer Teil der Präspermatiden sich zu normalen Spermien umwandeln konnte. Gleichzeitg finden wir aber auch veränderte Spermien als Reste des geschädigten Hodengewebes.

4. Serie.

Wirkung von 20 mg Ovocyclin P. verabreicht vom 1.–20. Tag und 30 mg Perandren verabreicht vom 21.–30. Tag auf Gesamtgewicht, Hoden und Nebenhoden reifer Ratten.

Tabelle IV.

Anfangs-Gewicht	End-Gewicht	Hoden-Gewichte in mg H_1	Hoden-Gewichte in mg H_2	Nebenhoden-Gewichte in mg NH_1	Nebenhoden-Gewichte in mg NH_2	Histologie Hoden	Histologie Nebenhoden	Agonie-test
170 g	155 g	460	460	160	150	Atr. 1. Gr.	Spärl. Zellen	neg. + Zellen
168 g	171 g	380	410	170	160	„	„	„
165 g	134 g	370	370	150	140	„	„	„
169 g	160 g	350	350	150	160	„	„	„
162 g	147 g	450	450	170	150	„	gehft. Zellen	„
160 g	162 g	470	470	220	220	„	„	„
150 g	139 g	420	430	170	160	„	leer	negativ
148 g	125 g	390	380	170	170	„	„	„

Die Ratten zeigen auch hier eine Gesamtgewichtsabnahme, die aber geringer ist als in den vorherigen Versuchen; in einem Fall sogar eine Gewichtszunahme. Die Hoden- und Nebenhodengewichte zeigen im Vergleich mit den Werten der Tabelle III keine wesentlichen Abweichungen.

Histologisch handelt es sich in den Kanälchen durchwegs um Atrophien I. Grades. Dagegen finden wir neben leeren Nebenhoden auch solche mit spärlichen und zahlreichen zelligen Bestandteilen (Präspermatiden, Spermatiden).

Agonieteste negativ, vereinzelte zeigen Zellen und Detritus in den Ausstrichpräparaten.

Histologische Befunde (Ratte Nr. 41).

Hoden:

In ganz vereinzelten Kanälchen findet man spärlich Spermatozoen, von denen ein Großteil Abweichungen von der Norm aufweist. In vereinzelten Kanälchen findet man weiters auch Riesenzellen, hervorgehend aus Präspermatiden und Spermatiden. Jedoch nicht in allen Präparaten können wir diese Riesenzellen vorfinden. Auch Mitosen scheinen gehäuft vorzukommen. Die übrigen Anteile der Spermatogenese sind intakt.

Nebenhoden:

Zum Großteil leer, in ganz vereinzelten Gängen sieht man bei bestimmten Präparaten sehr spärliche Präspermatiden und Spermatiden, daneben Detritus.

Epikrise:

Mit Ausnahme der vereinzelt auftretenden Riesenzellen und dem Ueberwiegen pathologischer Spermatozoen gleichen die Rattenhodenbefunde den in Tabelle 3 beschriebenen.

5. Serie.

Wirkung von 20 mg Ovocyclin verabreicht vom 1.–20. Tag und von 40 mg Perandren verabreicht vom 21.–30. Tag auf Gesamtgewicht, Hoden und Nebenhoden reifer Ratten.

Tabelle V.

Anfangs-Gewicht	End-Gewicht	Hoden-Gewichte in mg		Nebenhoden-Gewichte in mg		Histologie		Agonie-test
		H_1	H_2	NH_1	NH_2	Hoden	Nebenhoden	
160 g	164 g	450	430	270	280	Atr. 1 bis normal	Zellen	negativ
160 g	136 g	480	470	250	245	„	„	„
158 g	140 g	510	500	270	270	„	„	„
156 g	135 g	450	350	240	230	„	„	„
152 g	132 g	400	410	270	270	„	„	„
155 g	150 g	420	415	250	245	„	„	„
170 g	160 g	500	510	270	265	„	„	„
175 g	155 g	490	480	240	240	„	„	„
168 g	140 g	450	435	270	275	„	„	„

Alle Versuchstiere zeigen mit einer Ausnahme eine geringe Gewichtsabnahme. Die Hodengewichte weisen die gleichen Werte auf wie in Tabelle IV; die Nebenhodengewichte sind nur auf ca. die Hälfte ihrer Kontrollwerte reduziert.

Histologisch finden wir neben Atrophien I. Grades ganz normale Verhältnisse in den Tubuli der Testes. Die Nebenhoden zeigen nur zellige Bestandteile. Der Agonietest negativ.

Histologische Befunde (Ratte Nr. 95).

Hoden:

In vereinzelten Hodenkanälchen sieht man wiederum neben normalen Spermien auch veränderte, auffallend sind zahlreiche

Teilungsfiguren. Die übrigen Anteile der Spermatogenese scheinen bis auf ganz vereinzelte Zellen normal zu sein. Im allgemeinen überwiegen bei der Durchsicht der Präparate hier die Kanälchen mit normalen Spermatozoen. Die in Tabelle 4 beschriebenen Riesenzellen treten äußerst selten in ganz vereinzelten Kanälchen auf.

Nebenhoden:

Nebenhodengänge großteils leer, vereinzelt Detritus und zellige Bestandteile (Spermatiden, Präspermatiden).

Epikrise:

Die Durchsicht der Präparate ergibt mit einer Ausnahme übereinstimmende Befunde, die sich auch mit denen der Tabelle III decken.

6. Serie.

Wirkung von 30 mg Perandren verabreicht vom 1.–10. Tag auf Gesamtgewicht, Hoden und Nebenhoden reifer Ratten.

Tabelle VI.

Anfangs-Gewicht	End-Gewicht	Hoden-Gewichte in mg		Nebenhoden-Gewichte in mg		Histologie		Agonietest
						Hoden	Nebenhoden	
		H_1	H_2	NH_1	NH_2			
147 g	167 g	950	980	340	345	fast norm. Bild	Voll mit Sptz.	positiv
159 g	190 g	1150	1140	460	450	„	„	„
143 g	157 g	1050	1050	425	410	„	„	„
146 g	165 g	1100	1130	430	460	„	„	„
150 g	170 g	1050	1020	400	410	„	„	„
147 g	165 g	1150	1150	480	375	„	„	„
140 g	162 g	1000	1000	410	415	„	„	„
150 g	170 g	1110	1115	440	435	„	„	„

In dieser Versuchsreihe nehmen alle Ratten an Gewicht zu. Dagegen zeigen die Hoden eine geringe Gewichtsabnahme, während die Nebenhoden Normalwerte haben.

Histologisch finden wir in den Samenepithelien fast normale Verhältnisse, die Nebenhoden sind voll von Spermatozoen. Die Agonieteste durchwegs positiv.

Histologische Befunde (Ratte Nr. 53).

Hoden:

Die meisten Kanälchen mit Spermatozoen gefüllt in wechselnder Menge. Die übrigen Anteile der Spermatogenese scheinen intakt zu sein.

Nebenhoden:

Durchwegs ausgefüllt mit Massen von Spermien.

Epikrise:

Die Hoden, welche innerhalb von 10 Tagen mit 30 mg Perandren behandelt wurden, bieten ein fast normales Bild.

7. Serie.

Wirkung von 20 mg Ovocyclin P. verabreicht vom 1.–20. Tag auf den ersten Hoden und Nebenhoden. – Nach Semikastration Wirkung von 30 mg Perandren vom 22.–31. Tag auf den zweiten Hoden, Nebenhoden und Körpergewicht reifer Ratten.

Tabelle VII.

Anf.-Gew.	End-Gew.	Hoden-Gewichte in mg		Nebenhoden-Gewichte in mg		Histologie				
						Hoden	Nebenhoden	Hoden	Nebenhoden	Agonietest
		H_1	H_2	NH_1	NH_2	H_1	NH_1	H_2	NH_2	
168 g	155 g	390	520	90	120	Atr. II	leer	fast norm.	Zellen	neg. + Zellen
150 g	140 g	310	610	120	150	„	„	„	„	„
172 g	160 g	270	600	100	150	„	„	normal-Atr. I	fast leer	negativ
150 g	120 g	300	600	110	150	Atr. II-III	Zellen	Atr. I	Zellen	neg. + Zellen
166 g	150 g	315	600	120	150	„	leer	Atr. I	leer	negativ
172 g	160 g	280	590	130	160	Atr. II	„	Atr. I-normal	„	„
168 g	153 g	300	610	110	140	„	„	„	„	„
187 g	170 g	340	630	100	150	„	„	„	„	„
188 g	154 g	290	615	115	180	„	Zellen	fast norm.	Zellen	„

Das Gesamtgewicht der Tiere zeigt nach Abschluß dieses Versuches eine Gewichtsabnahme. Die Gewichte der ersten Hoden und Nebenhoden zeigen wie im Versuch mit nur Ovocyclin die ungefähr gleiche Gewichtsabnahme. Dagegen zeigt der zweite Hoden, der nach der Semikastration mit 30 mg Perandren weiterbehandelt wurde, fast durchwegs eine Gewichtszunahme auf das Doppelte; geringer ist die Gewichtszunahme beim zweiten Nebenhoden.

Histologisch zeigt der erste Hoden die nach Ovocyclinbehandlung auftretende Atrophie II.–III. Grades. Der Nebenhoden 1 zum Groß-

teil leer. Dagegen finden wir im zweiten Hoden fast normale Zustände, vereinzelt Atrophien I. Grades. Nebenhoden 2 teilweise leer, teilweise mit zelligen Bestandteilen gefüllt. Agonieteste negativ.

Histologische Befunde (Ratte Nr. 100).

Hoden:

Wir finden in den Kanälchen der ersten Rattenhoden, die nur mit 20 mg Ovocyclin behandelt wurden, in vereinzelten Präparaten noch ganz spärliche Reste veränderter Spermien (die im allgemeinen in den Präparaten der Tabelle 2 fehlten), daneben beobachtet man die an allen Zellen der Spermatogenese mit Ausnahme der Fußzellen schon vorher beschriebenen Grade von Kern- und Plasmaanomalien.

Nebenhoden 1:

Nebenhodengänge großteils leer, nirgends Spermien, hie und da vereinzelt Zellen und Detritus zu sehen.

Hoden 2:

Wir finden in den nach Semikastration mit 30 mg Perandren behandelten Rattenhoden in vereinzelten Kanälchen Spermien, von denen ein Teil Abweichungen von der Norm aufweist, vereinzelt finden sich Zellgebilde – Riesenzellen, die eher dem Typus Langhans (zentrale Nekrose, peripherer Kernkranz) entsprechen. Die öfters auftretenden Mitosen erscheinen normal, wie auch, mit ganz wenigen Ausnahmen, die übrigen Anteile der Spermatogenese.

Nebenhoden 2:

Großteils leer, daneben Gänge reichlicher gefüllt als im Nebenhoden 1, mit Detritus und zelligen Bestandteilen – vorwiegend Präspermatiden und Spermatiden, aber auch ganz vereinzelt mit Spermienköpfen.

Epikrise:

Die Hodenbefunde der nur mit 20 mg Ovocyclin behandelten Ratten, wie auch die der nach Semikastration mit 30 mg Perandren behandelten Tiere, entsprechen, unter Berücksichtigung individueller Schwankungen, im allgemeinen denen in Tabelle II und IV beschriebenen.

8. Serie.

Wirkung von 20 mg Ovocyclin P. verabreicht vom 1.–20. Tag auf den ersten Hoden und Nebenhoden. – Nach Semikastration Wirkung von 40 mg Perandren vom 22.–31. Tag auf den zweiten Hoden, Nebenhoden und Körpergewicht reifer Ratten.

Tabelle VIII.

Anf.-Gew.	End-Gew.	Hoden-Gewichte in mg		Nebenhoden-Gewichte in mg		Histologie Hoden	Nebenhoden	Hoden	Nebenhoden	Agonietest
		H_1	H_2	NH_1	NH_2	H_1	NH_1	H_2	NH_2	
150 g	130 g	300	510	100	130	Atr. II	leer	Atr. I b. normal	Zellen	negativ
150 g	135 g	320	500	100	120	„	„	normal	Sptz.	positiv
186 g	175 g	250	750	100	120	Atr. II bis III	„	„	„	„
160 g	136 g	250	500	90	110	„	„	Atr. I	Zellen	negativ
154 g	140 g	280	615	120	135	„	„	normal	Sptz.	positiv
165 g	147 g	270	600	140	100	„	„	„	„	„
150 g	135 g	310	615	90	130	„	„	„	„	„
152 g	145 g	295	580	110	120	„	„	„	„	„

Gewichtsabnahme der Versuchsratten. Die ersten Hoden- und Nebenhodengewichte ungefähr gleich wie in Tabelle VII. Demgegenüber sind die zweiten Hodengewichte der mit 40 mg Perandren behandelten Tiere höher als die der mit 30 mg Perandren behandelten. Nebenhodengewichte gleichfalls etwas höher.

Histologisch handelt es sich im ersten Hoden um Atrophien II.–III. Grades. Die Nebenhoden sind leer. Der zweite Hoden ist bei der einen Hälfte der Versuchstiere normal, bei der andern weist er Atrophien I. Grades bis normale Kanälchen auf. Agonieteste meistens positiv.

Histologische Befunde (Ratte Nr. 105).

Hoden 1:

Aehnlich den früher beschriebenen Hodenpräparaten von Ratten, die nur 20 mg Ovocyclin bekamen, finden sich auch hier gleichsinnige Veränderungen am Samenepithel. Auffallend der Befund bei Ratte einer, wobesonders schwere Schädigungen vereinzelter Kanäle vorliegen.

Nebenhoden 1:

Großteils leer, nirgends Spermien, vereinzelt Zellen und Detritus. In einem Präparat eine stärkere zellige Ausscheidung sichtbar.

Hoden 2:

Die nach Semikastration mit 40 mg Perandren behandelten Rattenhoden zeigen in zahlreichen Kanälchen viele normale Spermien und nur vereinzelt veränderte. Die übrigen Anteile der Spermatogenese in den meisten Tubuli normal.

Nebenhoden 2:

Der Nebenhoden 2 zeigt meist gefüllte Gänge mit Zellen und Detritus. aber auch Spermien, die mehr in Häufchen als vereinzelt auftreten.

Epikrise:

Die Hoden und Nebenhodenbefunde der Ratten, die nach Semikastration 40 mg Perandren erhielten, zeigen übereinstimmende Resultate und erwecken den Eindruck vorgerückterer Restitution im Vergleich zu den Befunden der Tabelle V.

VI. Diskussion.

1. Verhalten des Körpergewichts, der Gewichte von Hoden und Nebenhoden der Versuchstiere.

Im Vergleich zu den *Kontrolltieren*, welche innerhalb der Versuchszeit von 30 Tagen alle an Gewicht zugenommen haben, zeigen alle Versuchstiere nach Behandlung mit Oestradioldipropionat (Ovocyclin P.) allein und in Kombination mit Testosteronpropionat (Perandren) eine Gewichtsabnahme. Nur die mit 30 mg Testosteronpropionat behandelten Tiere (Serie 6) zeigen eine Gewichtszunahme. *Daraus ergibt sich, daß in Bezug auf das Körpergewicht der Ratten das Testosteronpropionat nach Vorbehandlung mit Oestradioldipropionat weder einen ausgleichenden noch fördernden Einfluß hat.*

Was nun die *Gewichte der Hoden* anbelangt, so finden wir im Vergleich mit den Kontrolltieren die stärkste Gewichtsabnahme ($^1/_6$ bis $^1/_7$ der Normalwerte) bei den Ratten, welche nur Oestradioldipropionat bekamen. Dagegen ist die Gewichtsabnahme bei den mit Oestradioldipropionat und Testosteronpropionat behandelten Tieren der verabreichten Dosis des letzteren proportional und beträgt $^1/_3$ bis $^1/_4$ im Vergleich mit den Kontrollgewichten. Bei den nur mit Testosteronpropionat behandelten Ratten zeigen die Hoden eine ganz geringe Gewichtsabnahme. Bei den zwei letzten Versuchsreihen zeigen die Hoden nach Behandlung mit Oestradioldipropionat die gleiche Gewichtsabnahme wie in vorherigen Versuchen. Dagegen finden wir bei den nach Semikastration zurückgebliebenen zweiten Hoden nach Behandlung mit Testosteronpropionat eine Gewichtszunahme derselben, die etwa die Hälfte der Normalgewichte beträgt.

Somit scheint das Testosteronpropionat auf die Hodengewichte nach Vorbehandlung mit Oestradioldipropionat eine stimulierende Wirkung auszuüben. Besonders markant tritt dies zum Vorschein bei den semikastrierten Tieren. Andererseits ist die bloße Verabreichung von Testosteronpropionat von einem geringen Gewichtssturz der Ratten begleitet, welcher Umstand dadurch erklärt werden kann, daß das männliche Hormon nur am geschädigten Hoden seine Wirkung ausübt, während der normale keine besonderen Aenderungen erfährt.

Bei den *Nebenhoden* finden sich wiederum im Vergleich mit den Kontrolltieren die größten Gewichtsabnahmen ($^1/_4$ bis $^1/_5$ der Normalwerte) bei den mit Oestradioldipropionat behandelten Ratten. Nach kombinierter Behandlung Oestradioldipropionat-Testosteronpropionat zeigen die Nebenhoden Werte, die $^1/_2$ bis $^1/_3$ der Normalgewichte betragen. Bei den nur mit Testosteronpropionat behandelten Tieren sind die Nebenhodengewichte fast normal.

Bei den semikastrierten Tieren ist jedoch die Gewichtszunahme nach Testosteronpropionatbehandlung an den Nebenhoden weniger stark ausgeprägt, als an den Hoden.

Im allgemeinen kann man jedoch die Ergebnisse mit denjenigen am Hoden vergleichen; die Abweichungen lassen sich durch den wechselnden Füllungszustand des Nebenhodens erklären.

2. Histologische Veränderungen.

Gestatten die Gewichtsverhältnisse der Tiere und ihrer Gonaden gewisse Schlüsse über die Wirkungen der verabreichten Hormone, so sind dieselben jedoch nicht so charakteristisch, wie die histologischen Veränderungen, die nachfolgend besprochen werden sollen.

Wir finden, ähnlich wie andere Autoren, in den Hoden nach Behandlung mit Oestradioldipropionat Atrophien II.–III. Grades; die Nebenhoden sind leer. (Abb. 3).

Demgegenüber zeigen die Hoden der mit Oestradioldipropionat und Testosteronpropionat behandelten Tiere nur Atrophien I. Grades bis normale Verhältnisse in den Tubuli. Die Nebenhoden sind teilweise leer, teilweise mit zelligen Bestandteilen ausgefüllt. Hoden und Nebenhoden von Ratten, die nur Testosteronpropionat bekamen, zeigen fast normale Bilder. Auch die Befunde an den semikastrierten Tieren decken sich mit den oben erwähnten, kombiniert behandelten Tieren, sowohl am Hoden als auch am Nebenhoden (Abb. 4).

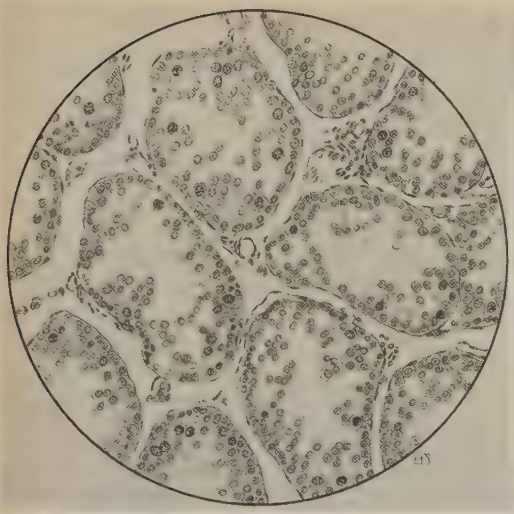

Abb. 3. Wirkung von 20 mg Ovocyclin auf den reifen Rattenhoden, verabreicht v. 1.–20. Tag. Atrophie II.–III. Grades. Vergr. Zeichenoc. 2 Obj. 6 Leitz.

Abb. 4. Wirkung von 20 mg Ovocyclin, verabreicht v. 1.–20. Tag + 40 mg Perandren, verabreicht v. 21.–30. auf den reifen Rattenhoden.–Normale Kanälchen. Vergr. Zeichenoc. 2 Obj. 6 Leitz.

3. Agonietest.

Die hier geprüften Agonieteste zeigen durchwegs übereinstimmende Ergebnisse mit den Befunden, erhoben am Nebenhoden. In allen Fällen wo der Nebenhoden im histologischen Bild leer ist, ist auch der Agonietest negativ. Also überall nach Oestradioldipropionatbehandlung. Er weist aber bei kombinierter Behandlung mit Oestradioldipropionat und Testosteronpropionat, ähnlich wie im Nebenhoden, in den Ausstrichpräparaten zellige Bestandteile, wie auch teilweise Spermatozoen auf. Bei den nur mit Testosteronpropionat behandelten Tieren ist er – ähnlich wie bei den normalen Kontrollen – positiv.

VII. Schlußfolgerungen.

Aus früheren Versuchen (*Zondek, Joël und Marx* (49) ist bekannt, daß nach Behandlung mit hohen Dosen weiblichen Hormons die Rattenhoden eine Atrophie II.–III. Grades erfahren. Sie können sich spontan erholen, benötigen hierzu 20–24 Wochen.

Aus den vorliegenden Versuchen ersehen wir die eindeutige regenerativ beschleunigende Wirkung des männlichen Hormons nach

Vorbehandlung mit weiblichem Hormon, die innerhalb von *10 Tagen* am Hoden und Nebenhoden reifer Ratten in Erscheinung tritt. Dagegen bleibt das männliche Hormon bei normalen Tieren ohne sichtbare Wirkung im histologischen Bild des Testes.

So kommt auch hier wiederum zum Ausdruck ein in der Endokrinologie oft beobachtetes biologisches Phänomen, welches zeigt, daß ein zugeführtes Hormon nur dort eine günstige Wirkung entfaltet, wo es fehlt, resp. benötigt wird. Es bleibt dagegen indifferent oder kann sich pathologisch auswirken, wenn es in die Korrelationen im normalen endokrinen Gefüge eingreift.

Zusammenfassung.

Ausgehend von unserer Fragestellung, die Degeneration resp. Regeneration des Hodens, mit besonderer Berücksichtigung der Wirkung gynäkogener und androgener Wirkstoffe auf Gonaden der weißen Ratte zu studieren, muß festgestellt werden, daß es sowohl durch Hormone (weibliche) wie auch durch Röntgenstrahlen (in früheren Versuchen mit von Wattenwyl) gelungen ist, nähere Einblicke in den Ablauf dieser Vorgänge zu gewinnen. Hierbei muß betont werden, daß das histologische Bild, ergänzt durch den Spermatest klare Zustandsbilder vermittelte. Sowohl durch das weibliche Hormon – Oestradioldipropionat – als auch durch Röntgenstrahlen sind Degenerationszustände am Hoden erzeugt worden, die in den Röntgenversuchen je nach Dosis bis zum vollkommenen Ausfall des Samenepithels, ja der Fußzellen führte. Während es aus Versuchen mit weiblichem Hormon bekannt ist, daß die Regeneration des Hodens spontan nach 20–24 Wochen eintritt, ist das nach Röntgenbestrahlung in unserer Versuchsanordnung nur bei kleinen Dosen von 60–450 r der Fall. Es gelang, mit männlichem Hormon bei den mit weiblichem Hormon geschädigten Hoden eine vollkommene Wiederherstellung derselben innerhalb von 10 Tagen zu erreichen. Bei den mit Röntgenstrahlen behandelten Tieren in eigenen früheren Versuchen, wurden zur Prüfung der beschleunigten Wirkung des Hormons die Dosen 350 und 450 r gewählt, die nach 50 Tagen eine beginnende Regeneration spontan aufwiesen. Es gelang mit männlichem Hormon nach 50 Tagen vollkommene Regeneration der Hoden herzustellen.

So kommen wir auf Grund dieser Versuche zur Auffassung, daß das Testosteronpropionat eine direkte Wirkung auf das Samenepithel besitzt.

Weiterhin sollen diese Versuche im Hinblick auf unsere früheren am Menschen (12) durchgeführten Untersuchungen einen Hinweis, vielleicht einen Weg zeigen, wie wir Fertilitätsstörungen des Mannes z. B. im Sinne der Oligospermie wirksam behandeln könnten.

Summary.

Considering our problem, the study of the degeneration and regeneration of the testis, with special consideration of the effect of gynaecogenic and androgenic hormones on the gonads of white rats, it must be proved that it has been possible with hormones (female) as well as by means of Roentgen rays (in earlier tests with von Wattenwyl) to win a clearer insight into the course of this process. In connection with this must be stressed that the histological findings supplemented by the ejaculation test, present a distinct picture of the condition. By means of the female hormone – Oestradioldipropionat – as well as by Roentgen rays, degeneration was produced in the testis, which in the Roentgen tests, relative to dosage, led to total absence of the germ cells, even of the Sertoli basic cells. While, from experiments with female hormones, it is known that the regeneration of the testis begins spontaneously after 20–24 weeks, this is the case, after Roentgen treatments in our experiment, with small doses of only 60–450 rays. It was possible to accomplish a complete recovery within ten days, using male hormones on the testis damaged by female hormones. With the Roentgen-treated animals in an earlier experiment, doses of 350–450 rays were chosen for testing the quickened effect of the hormones, which after 50 days spontaneously showed the beginnings of regeneration. It was possible with male hormones to effect a total recovery after 50 days.

Thus, on the basis of this experiment, we come to the conclusion that the testosteronpropionat possesses a direct effect on the germ cells.

Further, in consideration of our earlier-completed examination of human material, this experiment shows a method by which we perhaps may effectively treat fertility disturbances in man, for instance in the sense of Oligospermia.

Résumé.

L'auteur s'est attaché à l'étude de la dégénérescence et de la régénération du testicule sous l'influence d'hormones sexuelles mâles

et femelles ainsi qu'après traitement par les rayons Röntgen. L'image histologique et le test spermatique permettent d'aprécier les résultats.

A l'aide d'irradiation par rayons ainsi que sous l'influence d'hormones sexuelles femelles (Oestradiolpropionate) on peut obtenir des dégénérescences testiculaires qui aboutissent selon les doses à une désintégration complète de l'épithélium séminifère. Alors qu'une dégénérescence provoquée par l'hormone sexuelle femelle est suivie au bout de 20–24 semaines de régénération spontanée, ce phénomène n'apparaît après traitement aux rayons X que si l'on utilise des doses faibles (60–450 r).

La dégénérescence provoquée par l'hormone sexuelle femelle est suivie d'une régénération parfaite si l'on traîte les animaux avec des hormones sexuelles mâles, est cela au bout de 10 jours déjà. Une dégénérescence aux rayons X (350–450 r) est compensée par traîtement à l'hormone testiculaire au bout de 50 jours. L'auteur est d'avis que le testosteronpropionate possède une action directe sur l'épithelium séminifère.

Si l'on prend en considération les résultats de recherches précédentes de l'auteur (expériences réalisées chez l'homme), on est en droit d'admettre que les expériences acquises permettent d'enrevoir la possibilité d'un traitement de l'oligospermie et d'autres troubles de la fertilité chez l'homme.

VIII. Literatur.

1. *Batelli F.* und *J. Martin:* C. r. Soc. Phys. et. hist. Genève *39*, 73, 1922. – 2. *Bauer J.* und *W. Koch:* Wiener med. Wschr. *87*, 592, 1937. – 3. *Bottomley A. C.* und *S. S. Folley:* J. Physiol. *92*, 151, 1938. – 4. *Brennecke H.:* Strahlenther. *60*, 214, 1937. – 5. *Cutuly* und Mitarbeiter: Amer. J. Physiol. *119*, 121, 1936. – 6. *Goldschmidt E.* und *S. Streber:* Klin. Wschr. *16*, 998, 1937. – 7. *Hamilton J. B.:* Endocrinology *21*, 649, 1937. – 8. *Hamilton J.* und *S. L. Leonard:* Anat. Rec. *71*, 105, 1938. – 9. *Itho M.* und *T. Kon:* C. r. Soc. Biol. *120*, 678, 1935. – 10. *Joël C. A.:* Schweiz. med. Wschr. *37*, 1074, 1941. – 11. *Joël C. A.:* Endokrinologie, *24*, 5/6, 310, 1942. – 12. *Joël C. A.:* Studien am menschlichen Sperma. Basel, 1942. – 13. *Joël C. A.:* Schweiz. med. Wschr. *30*, 921, 1943. – 14. *Joël C. A.* und *H. v. Wattenwyl:* Z. mikrosk. anat. Forsch. *50*, 121, 1941. – 15. *de Jongh* und *E. Laqueur:* Ndld. Tschr. Geneesk. 3030, 1934. – 16. *Kabak J. M.:* Endokrinologie, *9*, 250, 1931. – 17. *Korenchevsky V.:* Biochem. J. (Brit.), *28*, 1474, 1934. – 18. *Korenchevsky V.* und Mitarbeiter: Biochem. J. *31*, 1434, 1937. – 19. *Lacassagne A.:* C. r. Soc. Biol. *116*, 95, 1934. – 20. *Moore C. R.* und *T. Gallagher:* Amer. J. Physiol. *89*, 388, 1929. – 21. *Moore C. R.* und *D. Price:* Amer. J. Anat. *50*, 13, 1932. – 22. *Moore C. R.* und *D. Price:* Anat. Record. *71*, 59, 1938. – 23. *Nelson W. O.:* Anat. Record. *67*, 63, 1937 – 24. *Nelson W. O.* und *T. Galagher:* Science *84*, 230, 1936. – 25. *Nelson W. O.* und *A. Merkel:* Anat. Rec. *67*, 36 (suppl.), 1937. – 26. *Regaud C.:* C. r. Soc. Biol. *4*, 53,

1901. – 27. *Regaud C.:* Bibliogr. Anat. *10*, 199, 1902. – 28. *Reiprich W.:* Münch. med. Wschr. *78*, 343, 1931. – 29. *Romeis B.:* Handbuch Bethe-Bergmann *14*, 1, 1926. – 30. *Ruzicka L.* und Mitarbeiter: Helvet. Chim. Acta. *17*, 1395, 1934. – 31. *Snell J.:* J. exper. Zool. *65*, 1933. – 32. *Schmitz G.:* Dtsch. med. Wschr. *63*, 230, 1937. – 33. *Schinz H. R.* und *B. Slotopolsky:* Erg. med. Strahlenforsch. *1*, 445, 1925. – 34. *Schinz H. R.* und *B. Slotopolsky:* Dtsch. Ztsch. Chir. *188*, 1924. – 35. *Stieve H.:* Handbuch der mikrosk. Anatomie, 7/2, Berlin 1930. – 36. *Steinach E.* und Mitarbeiter: Klin. Wschr. 399, 1926. – 37. *Steinach E., Peczenik* und *Kuhn:* Wien. klin. Wschr. 3, 4, 5, 1938. – 38. *Venzmer G.:* Med. Welt. *11*, 752, 1937. – 39. *Wade:* Endocrinology *19*, 85, 1935. – 40. *Walsh E. L.* und Mitarbeiter: Amer. J. Physiol. *107*, 508, 1934. – 41. *v. Wattenwyl* und *C. A. Joël:* Strahlentherapie. Mitt. 1. *70*, 160, 1941. – 42. *v. Wattenwyl H.* und *Joël C. A.:* Strahlentherapie. Mitt. 2. *70*, 499, 1941. – 43. *v. Wattenwyl H.* und *C. A. Joël:* Strahlentherapie. Mitt. 3 *70*, 588, 1941. – 44. *v. Wattenwyl H.* und *C. A. Joël:* Strahlentherapie. Mitt. 4 *72*, 62, 1942. – 45. *v. Wattenwyl H.:* Follikelhormonapplikation und hormonale Tumorentstehung. Basel, 1944. – 46. *Weiß O. L.:* Dtsch. med. Wschr. *65*, 261, 1939. – 47. *Wells L. J.* und *C. R. Moore:* Anat. Record. *66*, 181, 1936. – 48. *Zondek B.:* Die Hormone d. Hypophysenvorderlappens. Wien 1935. – 49. *Zondek B., C. A. Joël, L. Marx:* in B. Zondek: Monographie. William & Wilkins, Baltimore 1941. – 50. *Zuckermann S.:* Lancet, *1*, 1162, 1938.

Eingegangen 18. Juli 1944.

VITA.

Ich, Charles Joël, wurde am 18. August 1908 in Lodz, damals russisch Polen, als Sohn des in der Kommunalverwaltung der Stadt Lodz tätigen Nationalökonomen Alexander Joël und seiner Ehefrau Natalia geb. Bardini geboren.

Ich besuchte die Vorschulen und das deutsche Oberrealgymnasium meiner Geburtsstadt. Nach Ablegung der Maturitätsprüfung im Jahre 1928 studierte ich Medizin an den Universitäten Prag, München, Wien und Basel, woselbst ich im Jahre 1934 zum Dr. med. promovierte.

Anschließend bildete ich mich bis zum Jahre 1938 in allgemeiner Pathologie (Prof. Gerlach, Basel und Prof. Macaigne, Paris) sowie in Endokrinologie und Gynaekologie (Prof. B. Zondek, Jerusalem) aus. Im Jahre 1938 kehrte ich nach Basel zurück, wo ich seitdem als Assistent an der Universitäts-Frauenklinik tätig bin.

Seit 1942 bin ich bei der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel immatrikuliert und besuchte Vorlesungen und Kurse in Zoologie und Botanik bei den Professoren Portmann, Handschin und Senn.